KONSERVATIVE BEHANDLUNG DES PROSTATA–ADENOMS

INAUGURALDISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde der

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

vorgelegt von

Basil JANNOPOULOS

Saarbrücken

1973

Aus der Urologischen Universitätsklinik Homburg/Saar

(Direktor: Professor Dr. med. C. E. ALKEN)

KONSERVATIVE BEHANDLUNG DES PROSTATA-ADENOMS

I N A U G U R A L D I S S E R T A T I O N

zur Erlangung der Doktorwürde

der

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT

DER UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

vorgelegt von

Basil JANNOPOULOS

geb. am 3.12.1940 in Athen

Dekan: Professor Dr. med. H. KULENKAMPFF

Referent: Professor Dr. med. P. MAY

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Die mündliche Prüfung wurde am 12.2.73 abgelegt

Inhaltsverzeichnis

	Seite
EINLEITUNG	3
LITERATURÜBERSICHT	4
PROSTATA-ANATOMIE	5
HORMONELLE UMSTELLUNG BEIM ALTERNDEN MANN	7
DAS PROSTATA-ADENOM	10
DIFFERENTIALDIAGNOSE	13
MEDIKAMENTE ZUR KONSERVATIVEN BEHANDLUNG DES PROSTATA-ADENOMS	16
UNTERSUCHUNGSMETHODEN ZUR OBJEKTIVIERUNG DES THERAPEUTISCHEN EFFEKTES EINES MEDIKAMENTS	28
PRÜFUNG EINES MEDIKAMENTS AUF PFLANZLICHER BASIS	32
PRÜFUNG EINES MEDIKAMENTS AUF HORMONELLER BASIS	35
DISKUSSION	46

EINLEITUNG

Das Risiko bei operativen Eingriffen an der Prostata nimmt parallel zu den medizinisch technischen Fortschritten und einer dem Einzelfall angepassten Methode ständig ab. Trotzdem hat die konservative Behandlung des Prostata-Adenoms, bei dem in der höheren Altersklasse häufigeren "Risikopatienten" ihren Platz behauptet. Die Erfolge einer konservativen Therapie werden in der Regel unzulänglich objektiviert.

In der vorliegenden Arbeit sollen kritisch untersucht werden:

1. Meßmethoden und Untersuchungsverfahren, die geeignet sind, Veränderungen eines Prostata-Adenoms und seiner Auswirkungen unter einer konservativen Behandlung zu objektivieren.

2. Die Möglichkeit der medikamentösen Beeinflußbarkeit des Prostata-Adenoms mit speziellen Therapiebeispielen.

Ein einheitlicher Untersuchungsgang und reproduzierbare Prüfungsmethoden sind für die Objektivierung eines konservativen Behandlungserfolges notwendig.

LITERATURÜBERSICHT

Die Indikation zur konservativen Behandlung des Prostata-Adenoms wird von verschiedenen Autoren unterschiedlich gestellt und ihr Erfolg unterschiedlich beurteilt.

ÜBELHÖR räumt der konservativen Behandlung lediglich einen Platz im Zuge der operativen Vorbereitung und bei ausgesprochenen Risikofällen ein. CLARK analysiert den Krankheitsverlauf bei nicht operierten Prostatikern und kommt aufgrund dessen zu dem Schluß, daß viele Patienten auch ohne Operation eine dauernde Beschwerdefreiheit erlangen. Im gleichen Sinne äußert sich SMITH, da nach seiner Ansicht das Prostata-Adenom keine unbedingt fortschreitende Erkrankung sei und daher in vielen Fällen eine konservative Behandlung zumindest eine Zeitlang zulasse. Es gelte aber zu entscheiden, wann der richtige Zeitpunkt zur Indikation für einen operativen Eingriff gekommen sei.

Die Pathologen weisen darauf hin, daß die sogenannte Prostatahypertrophie fast alle Männer eines bestimmten Alters befällt. Nicht bekannt ist, bei wieviel Prozent der Betroffenen eine ärztliche Behandlung erforderlich wird.

Die akute Harnverhaltung betreffend ist PRÄTORIUS der Meinung, daß diese lediglich ein Symptom des Frühstadiums der Prostatahypertrophie ist und eine konservative Behandlung in diesem Stadium meist erfolgreich sei. HINMAN präzisiert diese Meinung dahingehend, daß 50% aller Männer unter 70 Jahren mit akuter Harnverhaltung oft wieder spontan Wasser lassen können, während bei den über 70-jährigen mit einem Rezidiv der Verhaltung zu rechnen sei.

PROSTATA-ANATOMIE

Der Name Prostata -Vorsteherdrüse-, auch Struma colli vesicae nach STAEHLER genannt stammt daher, daß sie bei Betrachtung vom Damm her vor der Blase "steht". Sie ist etwa 1 1/2 cm von der Symphyse entfernt und mit dieser durch den Musculus puboprostaticus verbunden. Die Prostata besteht aus zwei Seitenlappen, die dorsal durch den Isthmus prostatae, den sogenannten Mittellappen (Lobus medius) verbunden sind. Von außen wird das Organ durch eine Kapsel umschlossen, die innen aus Muskulatur und außen aus lockerem Bindegewebe mit Blutgefäßen besteht. Die Prostata besteht aus zahlreichen (30-50) tubuloalveolären Drüsen, die mit zwei größeren und etwa 15 kleineren Gängen in der Umgebung des sogenannten

Samenhügels (Colliculus seminalis) oder auf diesem münden. Glatte Muskeln sowie elastische Fasern durchsetzen das Zwischengewebe. Das Verhältnis Drüsenmasse zu Zwischengewebe beträgt 2-5:1. Ein einschichtiges Epithel, je nach Funktionszustand hoch oder niedrig, umkleidet die Drüsenschläuche. Die altersabhängige Hyperplasie betrifft nur jene Drüsengruppe, die cranial, dorsal und lateral des Colliculus seminalis gelegen ist. Sie wird als Kerndrüse bezeichnet und bildet das sogenannte Adenom, das sich beim operativen Eingriff aus dem Mantel des übrigen altersatrophischen Prostatagewebes ausschälen läßt, der als sogenannte chirurgische Kapsel stehen bleibt.

Der cranial gelegene Anteil dieser Kerndrüse ist auch bei weiblichen Embryonen angelegt (Benninghof) und ist durch Follikelhormon beeinflußbar.

MOSKOWITSCH unterteilt die Prostata in einen cranialen bisexuellen Abschnitt (Prostata I) und einen männlichen Teil (Prostata II und III).

Die Blutzufuhr der Prostata erfolgt aus den Blasenarterien, den Arteriae vesicales caudales und der Arteria rectalis caudalis. Die abführenden Venen münden in den Plexus vesico-pudendalis. Lymphgefäße verlassen die Drüse an ihrem hinteren oberen Anteil und ziehen größtenteils zu Lymphknoten an der Teilungsstelle der Arteria iliaca communis.

HORMONELLE UMSTELLUNG BEIM ALTERNDEN MANN

Nach dem 40. Lebensjahr verändert sich der Hormonquotient von Androgenen und Östrogenen infolge einer beginnenden Fibrosis testis unter dem Einfluß der Hypophyse zugunsten der Östrogene.

Die Veränderungen an der Kerndrüse im Bereich der hinteren Harnröhre in Form von fibromyomatösen Wucherungen sind die eindruckvollste morphologische Antwort des Körpers (REISCHAUER).

Normalerweise sind diese fibromyomatösen Veränderungen, die entwicklungsgeschichtlich als ursprünglich weibliche Gewebsanteile anzusehen sind, beim Mann unter 40 Jahren histologisch nicht erkennbar. Sie sind vielmehr als potentielle Gewebsanlage vorhanden und kommen durch östrogenen Anreiz zum Vorschein. Der relativ erhöhte Östrogenspiegel bewirkt eine erhöhte Androgenausschüttung, unter deren Einfluß die prostatischen Drüsenschläuche wuchern. Es resultiert das Bild des Adenofibromyoms. Die weitere Entwicklung dieses zunächst kleinen Adenofibromyoms ist den Schwankungen des Östrogen-Androgenquotienten unterworfen und wird je nach Wirksamkeit und Menge der Östrogene beziehungsweise Androgene stationär bleiben oder fortschreiten (STAEHLER). Nach Ablauf von Jahren pendelt sich das hormonale Gleichgewicht zugunsten der Östrogene endgültig ein.

KLOSTERHALFEN konnte tierexperimentell zeigen, daß sich in bestimmten Teilen der Prostata-Anlagen durch Östrogene, Wucherungen erzielen lassen. Diese östrogenbedingten Wucherungen können durch Androgenapplikation verhindert werden. Das Maximum der Testosteronausscheidung (gemessen an der Tagesausscheidung) liegt um das 30. Lebensjahr. Es erfolgt ein kontinuierlicher Abfall bis zum 65. Lebensjahr. Die Östrogene andererseits, ebenfalls an der Tagesausscheidung gemessen, zeigen zwischen dem 4. und 6. Lebensjahrzehnt keinen Unterschied zwischen den behandlungsbedürftigen Prostatikern und den Normalpersonen. Die kontinuierliche Testosteronverminderung bei gleichbleibenden Östrogenwerten kommt einer relativen Östrogenvermehrung im Alter des männlichen Organismus gleich. Klinisch würde das bedeuten, daß das Testosterondefizit durch eine entsprechende Testosteronsubstitution korrigierbar wäre. Eine Rückbildung des Adenoms durch Verabreichung von Androgenen ist jedoch nicht zu erzielen.

KLOSTERHALFEN vertritt aber die Meinung, daß durch eine frühzeitige Substitution des Testosterondefizits die Entwicklung eines Prostata-Adenoms zeitlich verzögert beziehungsweise in seinem Wachstum gebremst werden kann.

Folgende Möglichkeiten werden noch diskutiert:
Die vermehrte Androgenausschüttung bewirkt eine Hyperplasie der genetisch männlich determinierten Prostatadrüsenanteile mit Vermehrung der Drüsenschläuche und Rückbildung der fibromatösen Gewebsanteile.

Vermehrte Östrogenausschüttung führt zu einer Wucherung der fibromatösen Komponente unter gleichzeitiger Hyperplasie der drüsigen männlichen Anteile. Es zeigt sich, daß die sogenannte Prostatahypertrophie eine physiologische Involutionserscheinung ist. Das Verhältnis der Abbauprodukte von Androgenen zu Östrogenen im Urin verschiebt sich von einem Verhältnis von 20,8 : 1 im Alter von 26 bis 30 Jahren auf ein Verhältnis von 8,5 : 1 im Alter von 61 bis 70 Jahren (HUBMANN und OPELT). Beim Menschen finden sich somit eindeutige Beziehungen zwischen hormonaler Umstellung und Prostata-Adenom-Erkrankung.

Beim Menschen verhindert die Kastration die Entwicklung eines Prostata-Adenoms. Auf ein schon vorhandenes Adenom hat die Kastration keinen nennenswerten Einfluß mehr, man findet mikroskopisch lediglich eine geringfügige Atrophie der epithelialen Strukturen (SMITH).
Im Gegensatz zu den hier aufgezeigten Theorien, die von vielen Autoren gestützt werden, sind KAUFMANN und GOODWIN der Meinung, daß die eigentliche Ursache der Prostatahypertrophie noch nicht bekannt ist.

DAS PROSTATA-ADENOM

Nach verschiedenen Autoren haben 60-90% der älteren Männer ein Prostata-Adenom. Dieses manifestiert sich jedoch nur in 30-40% durch klinische Beschwerden, die eine Behandlung erforderlich machen (VAHLENSIECK).

Die Fortschritte der Geriatrie haben zu einer steigenden Lebenserwartung und damit zu einer zunehmenden Überalterung der Bevölkerung geführt. Im Zuge dieser Entwicklung kommt der sogenannten Prostatahypertrophie und ihrer Behandlung eine immer größer werdende Bedeutung zu (BAUER, K.). Bei jedem 4. bis 5. Mann über 60 Jahre wird eine fachurologische Behandlung erforderlich (PLANZ, C. und ORESTANO, F.).

Diese Bedeutung verdankt das Prostata-Adenom seiner subvesicalen, "strategisch" wichtigen Lage. Abhängig von Größe und Lokalisation des Adenoms ist die klinische Symptomatik. Entscheidend ist nicht die Größe des Adenoms, sondern die Lokalisation, die pathologisch-anatomisch ein Abflußhindernis darstellt und eine normale Blasenentleerung stört. Über die mechanische Obstruktion hinaus kann die Innervation des Blasenschließmuskels beeinträchtigt werden, der auf den Reiz der Hyperplasie mit einer hypertonen Einstellung reagiert (RITTER, C. u. Mitarb.). Auf den erhöhten Ausflußwiderstand reagiert die Harnblase ebenso wie andere muskuläre Hohlorgane mit einer Arbeitshypertrophie, die im französischen Sprachraum zu

der treffenden Bezeichnung "vessie de lutte" geführt hat. Ist der Detrusor trotz Hypertrophie zu einer vollständigen Blasenentleerung nicht mehr in der Lage, kommt es zu Dekompensation mit steigender Restharnbildung. Es entwickelt sich eine typische klinische Symptomatik mit Abschwächung des Harnstrahls, erschwertem Miktionsbeginn, Zunahme der Miktionsfrequenz bei Tag und Nacht und gelegentlich zu akuten Harnverhalten.

Nach dem Grad der Harnentleerungsstörung wird das Prostata-Adenomleiden klinisch in 3 Stadien eingeteilt:

Stadium I oder Stadium der initialen Reizblase:

Dysurische Beschwerden unterschiedlichen Ausmaßes. Pollakisurie, Überwindung des erhöhten Blasenauslaßwiderstandes durch stärkere Muskelarbeit mit Hypertrophie der Muskulatur. Als Zeichen der Kompensation ist keine Restharnbildung nachweisbar.

Nimmt der Auslaßwiderstand bei stationärem Adenom nicht weiter zu, kann die Erkrankung in diesem Stadium zum Stillstand kommen (ALKEN).

Stadium II oder das Stadium der beginnenden Dekompensation:

Die Blase ist nicht mehr in der Lage, sich restharnfrei zu entleeren, man findet Restharnmengen bis zu 100 ml. Als Kompensation kommt es zu einer ascendierenden Harnwegsinfektion und zu Rückstauungsschäden der Nieren.

Stadium III oder Stadium der vollständigen Dekompensation:

Ständig findet sich ein Restharn über 100 ml bis hin zur Entwicklung einer Überlaufblase, bei der der Harn nur noch unwillkürlich tropfenweise entleert wird (paradoxe Inkontinenz). Es kommt zu einem Rückstau des Harns in die oberen Harnwege mit zunehmender Nierenschädigung.

Klinisch beobachtet man auch, daß das Stadium der Hypertrophie mit Pollakisurie übersprungen wird und bei hypotoner Reaktion eine Dekompensation einsetzt.

DIFFERENTIALDIAGNOSE

Kongestion der Prostata

Bei diesem Krankheitsbild, von dem nach BOSHAMER vorwiegend vegetativ-stigmatisierte Patienten betroffen werden, handelt es sich um eine Sekretanreicherung und Stauung in der Prostata und in ihren Anhangsgebilden. Typisch ist, daß Entzündungszeichen fehlen. Die Symptomatik reicht von einem lästigen bis schmerzhaften Druckgefühl im Bereich der Prostata und des Dammes, über dysurische Beschwerden bis zu Schmerzen in den Leisten und gelegentlich auch in den Nierenlagern. Anamnestisch lassen sich häufig als auslösende Faktoren Unterkühlung, Durchnässung, längere Auto- und Motorradfahrten sowie stattgehabte Kohabitationen eruieren.

Ätiologisch werden 3 Ursachen diskutiert:

1. venöse Abflußbehinderung mit sekundärer Stauung,
2. abakterielle entzündliche Prozesse der Urethralschleimhaut, der Prostata und des periprostatischen Gewebes,
3. Behinderung des Prostatasekretflusses (PLANZ, ORESTANO).

Die Diagnose gründet sich bei der skizzierten klinischen Symptomatik auf den rektalen Tastbefund, der eine druckempfindliche, in der Konsistenz teigig-ödematöse Prostata ergibt, sowie einen negativen Urin-Sediment-

Befund und ein unauffälliges Prostataexprimat, d.h. der fehlende Nachweis von Leukozyten und pathogenen Keimen.

Infektprostatitis:

Bei diesem Krankheitsbild mit ähnlicher, aber prägnanterer Symptomatik lassen sich sowohl im Urin als auch im Prostataexprimat entzündliche Formelemente wie Leukozyten und Bakterien nachweisen. Die akute Infektprostatitis ist fast stets ein Symptom einer Obstruktion im Bereich der distalen Harnwege und damit eine Sekundärerkrankung (BAUER, K.). Neben dem intracanaliculären Infektionsweg in Form einer Keimaszension durch die Harnröhre kommt ein hämatogener und lymphogener Infektionsmodus in Betracht. Klinisch ist der Tastbefund eindeutiger, die Prostata ist geschwollen, stark druckempfindlich, gelegentlich an der Oberfläche unregelmäßig.

Prostata-Carcinom:

Im Zuge der Vorsorgemedizin hat sich das klinische Bild des Prostata-Carcinoms gewandelt. Während früher der Tastbefund eines steinharten, höckrigen Tumors als klassisch für das Prostata-Carcinom galt, ist heute schon jeder isolierte Knoten dem Kliniker so lange

suspekt, bis dessen Natur und Ursache bioptisch abgeklärt ist. Differentialdiagnostisch kommen bei dem Befund eines isolierten Knotens neben dem Carcinom eine Prostata-Tuberkulose, eine granulomatöse Prostatitis sowie Prostatasteine in Betracht.

Bei klinischem Verdacht auf das Vorliegen eines Prostata-Carcinoms sind folgende Untersuchungen erforderlich:

1. Bestimmung der Serumphosphatasen (alkalische Phosphatase, saure Phosphatase, Prostata-Phosphatase).
2. Röntgenaufnahmen des Beckens und der Lendenwirbelsäule in zwei Ebenen.
3. Prostatabiopsie.

MEDIKAMENTE ZUR KONSERVATIVEN BEHANDLUNG DES PROSTATA-ADENOMS

Indikation

Die Behandlung hat sich nach dem jeweiligen Stadium des Adenomleidens zu richten.

Beim ersten akuten Harnverhalt genügt oft der einmalige Katheterismus, um nach Entlastung der zwar überdehnten, aber nicht chronisch geschädigten Blasenmuskulatur wieder eine normale Miktion zu erreichen. Es kann der Verdacht ein einmaliges Ereignis bleiben; daher ist eine weitere Behandlung zunächst nicht erforderlich, wenn in der Folgezeit wieder ein erneuter Verhalt auftritt noch Restharn nachweisbar ist und keine subjektiven Dauerbeschwerden geklagt werden.

Im Stadium II, mehr noch im Stadium III bei Überlaufblase zwingt die erforderliche Beseitigung des Restharns meist letztlich zur operativen Entfernung des Adenoms, um einer stauungs- und infektbedingten Nierenschädigung vorzubeugen.

Die Domäne der konservativen Behandlungsmöglichkeiten ist das Stadium I des Adenomleidens, wenn die Blase noch restharnfrei entleert wird und keine stauungsbedingte Nierenfunktionsschädigung zu erwarten ist. Abschwächung des Harnstrahls, häufiger Harndrang, Nachträufeln am Ende der Miktion und Pollakisurie, insbesondere Nykturie sind die hauptsächlichen

Beschwerden, die sich eventuell durch konservative Behandlung günstig beeinflussen lassen.

Die hierfür in Frage kommenden Präparate sollen im folgenden näher beschrieben werden.

1. Hormonpräparate

a) Östrogene

Östradiol bewirkt die für das weibliche Geschlecht charakteristische körperliche Entwicklung und psychische Verhaltungsweise. Es wird vorwiegend in der Leber inaktiviert. Die Abbauprodukte werden durch die Nieren ausgeschieden und als 17-Ketosteroid im Harn nachweisbar. Die Wirksamkeit per os ist gering.

Man hat deshalb eine größere Anzahl von Steroiden mit östrogener Wirkung synthetisiert, deren Wirkdauer verlängert ist und die peroral appliziert werden können. Neben den Steroiden wurden auch Substanzen mit östrogener Wirkung entwickelt, deren Grundgerüst Stilben ist. In Analogie zu den Östradiolestern wurden weitere Derivate, wie zum Beispiel Diaethylstilböstroldipropionat (Cyren B), entwickelt (KUSCHINSKY, G. und H. LÜLLMANN).

Die eindrucksvollen Erfolge der hormonellen Behandlung des Prostata-Carcinoms mit Östrogenen führten dazu, daß in den letzten Jahrzehnten diese Substanzen auch für die Prostatahypertrophie angewandt wurden. Schon 1937 versuchte WUGMEISTER, die Prostatahypertrophie mit Östrogenen zu beeinflussen und berichtete über gute Erfolge, die auch von anderen Autoren bestätigt wurden (WILDBOLZ u. REINHARD, KUNSTMANN, LOHMÜLLER). Damals wurden die Östrogene so hoch dosiert, daß es zu einer Atrophie der Hoden kam (SCHMIDT, R.). RITTER, L. u. Mitarb. sahen unter Cyren A-Implantationen eine Rückbildung zum Teil großer Prostata-Adenome mit Besserung des Allgemeinbefindens und der dysurischen Beschwerden.

Für eine Differenzierung dieser Therapie traten ALKEN, STAEHLER und WILDBOLZ ein, die eine Östrogenbehandlung nur bei vorwiegend adenomatös gebauten Adenomen empfahlen, da man lediglich in diesen Anteilen eine Sklerosierung und Schrumpfung nachweisen konnte, nicht jedoch in

den adenomyomatösen und fibro-myomatösen Anteilen. SHWALLA glaubte, daß auch bei stark hypertrophierter Prostata durch eine geeignete Dosierung eine Normalisierung der Größe erreicht werden könne. Neben dem Effekt auf die Prostata bewirkt Cyren nach BROSIG und VOIT eine Erhöhung des Tonus der Blasenmuskulatur. PIANO, C und ORESTANO, F. behandelten mit Depot-Östrogen in einer Dosierung von 15 mg 3-wöchentlich bis zu einer Gesamtdosis von 60 mg. Sie stellten eine Besserung der subjektiven Beschwerden fest, als unerwünschte Nebenwirkungen ein Nachlassen der Libido und Potenz sowie eine geringe Feminisierung.

HUBMANN und OPELT sind der Meinung, daß durch Hormonpräparate lediglich eine tonisierende Wirkung auf die Blasenmuskulatur erreicht würde und setzen lediglich Östrogene ein. Sie empfehlen Cyren B 2,5 - 5,0 mg 4-wöchentlich. STAHLER weist auf die Möglichkeit der Entstehung eines Mammacarcinoms unter hoher Östrogentherapie hin.

Bei i.v.-Applikation eines wasserlöslichen Esters von Diaethylstilböstrol fanden S.J. SEGAL u. Mitarb. nur bei einer Dosierung von mindestens 1000 mg eine nachweisbare Anreicherung in der Prostata. Diese Untersuchungen beschränkten sich auf Prostata-Carcinome. SHWALLA plädiert für eine individuelle Dosierung in Kombination mit einer lokalen Röntgenbestrahlung der Prostata, welche die Östrogenwirkung unterstützt.

Bei Unterschieden in der Beurteilung bezüglich des Therapieeffekts besteht bei sämtlichen Autoren Einigkeit darüber, daß nach Absetzen der Östrogene die erzielte Wirkung rasch abklingt und der ursprüngliche Zustand bald wieder erreicht ist. Die Östrogen-Therapie wird von ihnen nicht als echte Alternative zum operativen Eingriff betrachtet.

Die Östrogenwirkung basiert auf einer Bremsung der in der Hypophyse gebildeten Gonadotropine und damit ihrer Wirkung auf das Hodengewebe (Zwischenzellen und Tubuli, Spermiogenese). Die Androgene werden neutralisiert, histologisch lassen sich an den Prostatadrüsenzellen regressive Veränderungen nachweisen (DRUCKREY, H.).

Eine meßbare Größenverminderung einer einmal bestehenden Adenombildung ist unter Östrogenen nicht zu beobachten. Blasendruckmessungen zeigten, daß das klinisch bessere Miktionsvermögen

der hormonell behandelten Adenomträger auf eine Tonisierung der Blasenmuskulatur zurückzuführen war (KLOSTERHALFEN).

Wegen der zu erwartenden Komplikationen wie Impotenz, Kreislauf- und Herzbelastung sowie Thromboseneigung wird heute im allgemeinen auf die Anwendung von Östrogen in höherer Dosierung beim Prostata-Adenom verzichtet.

b) A n d r o g e n e

Testosteron, das männliche Geschlechtshormon, wird von den Leydig'schen Zwischenzellen des Hodens gebildet. Dem Testosteron chemisch verwandte Substanzen, die zur Gruppe der Androgene gerechnet werden, haben eine ähnliche biologische Wirkung. Testosteron ist per os unwirksam und wird in der Leber inaktiviert. Das Abbauprodukt des Testosteron, Androsteron, wird durch die Nieren ausgeschieden und im Harn nachweisbar. Es ist ein 17-Ketosteroid mit sehr schwacher Wirkung. Testosteron bewirkt die Entwicklung der männlichen sekundären Geschlechtsmerkmale und hat einen positiven anabolen Effekt.

Es wurden Testosteron-Derivate entwickelt, die bei weitgehender Verminderung der virilisierenden Eigenschaften denselben anabolen Effekt aufweisen, die oral applizierbar sind und deren Wirkungsdauer verlängert ist.

Eine Verlängerung der Wirkungsdauer wurde durch Veresterung der C 17-Hydroxygruppe erreicht. Testosteronpropionat (Perandren) ist einige Tage, Testosteronänathat (Testoviron-Depot) einige Wochen wirksam. Als therapeutisch unerwünschte Nebenwirkung wird besonders eine Retention von Natrium mit Ödemneigung angesehen. Bei hoher Dosierung beobachtet man gelegentlich einen cholestatischen Ikterus.

Beim Patienten im Alter zwischen 40 bis 60 Jahren mit einem Prostata-Adenom im Stadium I empfiehlt VAHLENSIECK eine Androgentherapie, um danach das physiologische Androgen-Östrogengleichgewicht wieder herzustellen und damit das weitere Wachstum der Prostata zu verhindern.

Im allgemeinen kommt man mit einer niedrigen Dosierung aus.

Ebenso wie bei den Östrogenen ist bei den Androgenen der Wirkungsmechanismus umstritten. Im Tierexperiment bewirken sie eine Vergrößerung der eigentlichen Prostata. Wegen der theoretisch vorhandenen Möglichkeit, daß unter einer Androgentherapie ein latentes Carcinom stimuliert werden könne, lehnt HOHENFELLNER eine solche Behandlung beim Adenom ab. Verschiedene Autoren schlossen sich dieser Meinung an. Aus diesem Grunde hält STAEHLER eine Kontrolle des rektalen Tastbefundes unter Androgen-Therapie einmal wöchentlich für erforderlich. Skeptisch bezüglich einer Beeinflußbarkeit des Adenoms mit Hilfe der Androgene äußert sich MAY.

KLOSTERHALFEN erinnert, daß sich zwar bei Untersuchungen an einem größeren Kollektiv keine signifikanten Hinweise auf die mögliche Provokation eines latenten Carcinoms ergaben, andererseits die Prostata-Carcinomzelle in ihrem Wachstum androgenabhängig ist. Daraus läßt sich folgern, daß bei einer Androgenbehandlung häufige Kontrollen des rektalen Tastbefundes notwendig sind.

Testosteronpropionat wird üblicherweise in einer Anfangsdosierung von 0,025 3-5-mal wöchentlich intramuskulär appliziert, bei eingetretener Besserung in einer Erhaltungsdosis von 0,01 bis zu einer Gesamtmenge von 0,5. Bei oraler Applikation muß die Dosis um 30 bis 50% erhöht werden.

Präparate

1. Priviron (Mesterolon),
   oral anwendbares Androgenpräparat.

2. Pluviriron,
   enthält ebenfalls das Androgen Mesterolon sowie Hydrochlorid, das über eine Dämpfung des Sympathikus zu einer vermehrten Durchblutung im Genitalbereich führt, die zur Behandlung der Prostata und Adnexkongestion erwünscht ist.

c) Gestagene

Progesteron (corpus luteum Hormon) erzeugt am Endometrium die Sekretionsphase, nachdem die Proliferationsphase durch ein Östrogen vorbereitet wurde. Progesteron reduziert ebenso wie Androgene und Östrogene die Gonadotropinsekretion.

Progesteron hat seinem chemischen Aufbau entsprechend, schwache androgene Wirkungen, die sich aber im Gegensatz zu den Nortestosteronderivaten nicht in einer Maskulinisierung der Feten auswirkt. Andererseits haben auch Androgene gewisse gestagene Effekte. Beide Gruppen von Substanzen haben eine antagonistische Wirkung gegenüber Östrogenen (KUSCHINSKY, LÜLLMANN).

Progesteron ist nach perlingualer Applikation wirksam. Sein Umwandlungsprodukt Pregnadiol entsteht in der Leber und wird im Harn als Glucuronid ausgeschieden. Die Veresterung am Kohlenstoff 17 mit langkettigen Fettsäuren führt zur Verstärkung und Verlängerung der Wirkung, wie zum Beispiel bei Hydroxyprogesteronkapronat. Die Wirkungsdauer dieser Substanzen beträgt länger als eine Woche. Durch Einführung eines Äthynylrestes wird eine gute orale Wirksamkeit erzielt. Dabei geht die androgene Eigenschaft verloren, es entsteht ein Gestagen.

Nebenwirkungen

Bei Neigung zu Thrombosen und bei kürzlich überstandenem Ikterus sind Gestagene kontraindiziert. Bei Patienten mit Bronchialasthma, Epilepsie und Migräne wurden Besserungen, aber auch Verschlimmerungen gesehen. SHWALLA berichtete schon 1946 über eine erfolgreiche Behandlung mit Progesteron, allerdings nur über kürzere Zeit. Das Nachlassen der Libido und Potenz sowie die leichte Feminisierungserscheinung, die bei einer Östrogenbehandlung auftreten, werden bei Gestagenen nur selten oder in viel geringerem Ausmaß beobachtet.

DAVID u. Mitarb. 1963, KARKUN und KAR 1965 berichteten über Remissionen von Prostatahypertrophien unter 6-Dehydro-6-methyl-17 alfa-acetoxy-progesteron.

Das im Handel befindliche Gestagenpräparat (Depostat Schering) ist in den letzten Jahren Mittelpunkt zahlreicher klinischer Prüfungen gewesen. PLANZ und ORESTANO berichteten, daß bei 50% der Patienten im Stadium I eine Besserung der subjektiven dysurischen Beschwerden durch Depostat erreicht wurde. In 30% der Fälle wurde sogar eine Verkleinerung des Adenoms durch Abnahme der Kongestion festgestellt. Die Wirkung wurde auf eine Steigerung des Tonus der Blasenmuskulatur zurückgeführt.

GELLER u. Mitarb. berichteten 1965, daß bei einer Prolution-Behandlung eine deutliche Verminderung der Restharnmenge und der Prostatagröße möglich war. VAHLENSIECK sah nur bei 30% seiner mit Depostat behandelten Patienten keine Beeinflussung der Miktionsbeschwerden. Der Restharn wurde in 50% der Fälle vermindert. SMITH und KLOSTERHALFEN berichteten ebenfalls über gute Erfahrungen mit Hydroxyprogesteronkapronat. Im Gegensatz dazu sahen WOLF und MADDUX nach Behandlung mit oral wirksamen Gestagenen der 19-Nor-Steroidgruppe keine signifikante Besserung gegenüber einer mit Plazebo behandelten Kontrollgruppe. Die meisten Befürworter der Gestagene stimmen überein, daß diese Medikamentengruppe zu einem Abklingen des Kongestionszustandes führt, der genaue Wirkungsmechanismus sei jedoch noch nicht genau bekannt. Bei sämtlichen Autoren wird die Behandlung mit Depostat im Stadium I oder bei inoperablen Patienten empfohlen.

d) Kombinationspräparate

Die kombinierte Anwendung von Androgenen und Östrogenen führt ebenfalls über eine Rückbildung der Kongestion und bessere Tonisierung der Harnblase zur Abnahme der dysurischen Beschwerden.

BOEMINGHAUS und STAEHLER konnten zeigen, daß unter dieser Kombinationsbehandlung urethroskopisch eine mäßige, aber konstante Adenomverkleinerung zu beobachten sei.

Initiale Dysfunktionen im Sinne mäßiger Dysurien ohne Restharnbildung lassen sich durch die Östrogentherapie ebensogut beeinflussen wie durch die kombinierte Behandlung mit Östrogenen und Androgenen. Die Intensität und Dauer der Wirkung ist der alleinigen Östrogenbehandlung überlegen (BAUER, BOEMINGHAUS). KAUFMANN u. Mitarb. empfehlen eine Androgen-Östrogen-Relation von 20:1, es lag eine solche Behandlung jedoch nur vor, wenn ein operativer Eingriff kontraindiziert ist.

2. Pflanzenextrakte

Wesentlicher Bestandteil der pflanzlichen Präparate ist Sabal serrulatum, ein Wirkstoff, der aus der Zwergpalme gewonnen wird, die in den küstennahen Sumpfwäldern Nordamerikas wächst.

Prostagutt (Hersteller Dr. Willmar Schwabe GmbH) enthält als Hauptbestandteil Sabal serrulatum. Es ist ein fettes Öl, das aus 25% Neutralfett und 75% Fettsäuren besteht (GRIEBE und BAMES). Eine geringe Carotinmenge färbt dieses Öl rot. Neben Glyceriden enthält es freie Fettsäuren in Form der Capron-, Caprin-, Capryl-, Lauryl-, Palmitin- und Ölsäure sowie deren Estern. Letztere bewirken den angenehmen Geruch der Sabal-Tinktur. Darüber hinaus sind in dieser noch Lipase, ein Gerbstoff, Invertzucker, Mannit, Populus tremuloides (amerikanische Espe), Urica dioica (Brennessel) und in Spuren Conium und Cantharis enthalten.

Sabal serrulatum soll eine günstige Wirkung auf eine Entzündung der Brustdrüsen sowie bei deren Unterentwicklung entfalten. RICHTER folgert daher, daß in der Pflanze ein Hormon vorhanden sein müsse, das noch nicht nachgewiesen werden konnte.

Die Dosierung bei Dysurie infolge einer Prostatahypertrophie beträgt 15-30 Tropfen 3 x täglich. Die günstige Wirkung führt RICHTER auf eine Abnahme der venösen Stauung im Bereich des Plexus prostaticus zurück und empfiehlt das Präparat sowohl im Frühstadium des Prostata-Adenoms als auch bei der sogenannten Altersprostata mit sekundärer Sphinktersklerose. Auch KÖHLER weist in einer Studie über 500 Prostata-Adenomträger auf günstige Behandlungsergebnisse hin. Auch die chronische Prostatitis sowie die Reizblase wird als Indikation für die Gabe von Prostagutt angesehen (HERZ, W., FREIBER, W., WEBER, H.).

Urgenin und Spasmo-Urgenin

Beide Präparate enthalten Sabal serrulatum und Extr. Echinaceae, in Spasmo-Urgenin ist zusätzlich die spasmolytische Substanz Azoniaspiron des Nortropins enthalten. Den Spiranverbindungen wird eine lokale spasmolytische Wirkung auf die glatte Muskulatur bei Fehlen jeder zentralen Wirkung zugeschrieben (BERTHOLD, H., R. PFLEGER und W. SCHULZ). Mehrere Autoren beschreiben die günstige Wirkung des Präparates bei Prostata-Adenom, chronisch unspezifischer Prostatitis und der hormonell-vasomotorischen Reizblase der Frau. STANDL sah eine Zunahme der Tonisierung der Harnblase bei 87 Patienten. HARTUNG und MASSIER berichten über ausgezeichnete Ergebnisse mit deutlicher Abnahme der Dysurie bei 88 Prostata-Adenomträgern im Stadium I und Übergang zum Stadium II. Auch MOLNAR berichtete über Erfolge in 93,8% seiner Fälle, auch HOFSTETTER, EISENBERGER und RÜSCH sahen gute Ergebnisse. Durch eine Kombination des Medikamentes mit Antibiotika wird sich eine rasche Kongestionsabnahme erzielen lassen. MAKRIGIANIS empfiehlt eine präoperative Behandlung mit Spasmo-Urgenin.

Prostatin Kanold

Dieses flüssige Präparat auf pflanzlicher Grundlage enthält Fol. uvae urs., Fol. bucco Herb. herniar., Rad. cnonidis, Cucurb. Pepo, Sabal serrul., Berberis vulg.. Diese Komponenten wirken Krampfstillend, reizlindernd und harntreibend mit subjektiver Besserung der Miktionsbeschwerden, so daß sich der Einsatz bei Prostata-Adenom, Prostatitis und Prostatopathien empfiehlt. SCHUBERT sah unter der Therapie eine Abnahme des Restharns und ist der Ansicht, daß die langdauernde Gabe von Prostatin, verbunden mit regelmäßigen Prostatamassagen eine weitere Größenzunahme der Prostata verhindern könne. KNAPP sah Patienten mit einem Prostata-Adenom im Stadium II, bei denen sich eine zuvor notwendige Katheterbehandlung nach Therapie mit Prostatin angeblich erübrigte.

Prostata-Entoxin Dr. Kleine

Neben Sabal serrulatum enthält dieses Präparat Terebinth, Thuja, Basilicum, Juniperus, Apis mel. und Endoxin purum. Terebinth soll eine Umstimmung der Schleimhaut und eine Hemmung der Sekretion der Prostata bewirken. Thuja wirkt diuretisch, Basilicum antiphlogistisch. Juniperus fördert die Peristaltik, Apis führt zu einer Dilatation der Präkapillaren und Kapillaren.

Günstige Ergebnisse mit diesem Präparat sah SELINGER in 16 Fällen.

Prostamed

Dieses Medikament enthält Vollkonzentrate aus Kürbis, Populus tremuloides und Solidago Virgaurea (Goldrute). Nach SEEGER kann Populus tremuloides die Wirkstoffe von Sabal serrulatum annähernd ersetzen. Die Kürbissamen enthalten Glutathion, dem eine oxydationsfördernde und proliferationshemmende Wirkung zugeschrieben wird. Populus tremuloides, das eine organotrope Beziehung zu den Harnwegen haben soll, wird durch Goldrute verstärkt. Goldrute ist als Diuretikum in der Phytotherapie bekannt (H. WALTHER).

Prostafortan

Prostafortan besteht aus Chimaphila umbellata, Chematis, Conium, Pareira brava, Populus trem., Echinacae august., Cantharis, Silidago virgaur., Cannabis und b-Sitosterin. Diese Komponenten haben eine diuretische, antiphlogistische, hyperämisierende und analgetische Wirkung.

Prostata-Kapseln

Diese Kapseln enthalten Extr. Sabal serrulatum, Spir. sicc., Extr. Echinacae, Extr. Rubiae, Extr. Orthosiphonis, Extr. Ononidis, Sam. Cururbitae, ol. curcubitae pepo, Sojalecithin, a-Tocopherolacetat.

Rhoival

Die Wirkstoffe von Rhoival sind: Herb. Argrimoniae, Virgaureae Hyperici, Bursae past., Flor. Arnicae, Rad. Valerianae.

Cysto-Kapseln Fink

enthalten Piper methysticum (Kawawurzel), Uva Ursi (Baerentraube), Tocopherolacetat und Kürbiskernöl.

Prosta-Kapseln Fink

enthalten Wirkstoffe aus der Zwergpalme, Echinacin, der Krappwurzel, Orthosiphonis, Ononidis, Kürbis sowie Sojalecithin und Vitamin E.

Nomon

enthält Wirkstoffe aus Cepae (Zwiebel), Echinacae purpura (Sonnenhut), Curcubitae (Kürbis), Populi (Schwarzpappel), Damianae (Damianblätter) und Pareirae bravae (Grießwurzel).

Alle genannten Präparate haben eine antiphlogistische und reizlindernde Wirkung.

3. Organextrakte

Raveron ist ein Prostataextrakt. Nach COMINELLI und COPPOLA führt Raveron zu einer Hypertrophie der muskulär-bindegewebigen Elemente, nachweisbar in einer erhöhten Kontraktilität der Blasenmuskulatur. An der Prostata bewirkt die Hypertrophie der genannten Komponente eine Reduktion der Prostatamasse durch Schrumpfung und Involution der adenomatösen Anteile. Klinisch kommt es zu einer Besserung der dysurischen Beschwerden mit Abnahme der Restharnmenge.

Der beschriebene Effekt wurde von BAUMANN, RIEBEN und MATANIVIC zur Behandlung der postoperativen Inkontinenz nutzbar gemacht, wobei Raveron eine Hyperplasie und Hypertrophie der Muskulatur der prostatischen Urethra bewirken soll.

BAUER sah unter diesem Präparat klinisch eine deutliche Besserung bei Patienten mit Prostata-Adenom im Stadium I, aber auch bei nicht operablen Fällen und solchen Patienten, die einem operativen Eingriff ablehnend gegenüberstanden. Als Kriterien wurden die Bestimmung des Restharns, die Messung des Blasencollikulusabstandes sowie der rektale Befund herangezogen. Sämtliche Parameter mit Ausname des Blasencollikulusabstandes, der sich nicht änderte, erfuhren unter der Therapie eine Besserung.

KAISER empfiehlt eine konservative Behandlung des Prostata-Adenoms im Stadium I und II, mit diesem Präparat und führt die Wirkung auf eine Stärkung des Detrusors mit Wiederherstellung des Detrusor-Sphinkter-Gleichgewichts zurück. BAUMANN ist der Meinung, daß Raveron den Harnblasentonus beeinflußt, bei cystographischen Kontrollen sah er eine Normalisierung, Steigerung oder Erniedrigung des Tonus,

abhängig von der Ausgangslage. Er fand eine Normalisierung der Blasenkapazität bei Abnahme des Restharns.

Über positive Ergebnisse berichtet auch OTT, der bei 203 Patienten mit Prostatahypertrophie im Stadium I bis III sowie bei Harninkontinenz verschiedener Genese eine klinische Besserung sah. Auch das Beschwerdebild der chronischen Prostatitis und Reizblase sprachen günstig auf die Behandlung an. Positive Ergebnisse berichten ebenfalls KUNZ und MOLNAR.

Lysatoprost

Dieses Präparat ist eine Organmischung aus 20 mg Mamma, 40 mg Prostata, 15 mg Fetus, 10 mg Ovarium und 15 mg Leber.

BÖTTHER berichtet über gute Ergebnisse mit diesem Präparat.

Sanoprostal

Es handelt sich um ein Gemisch aus 150 mg Testes, 15 mg Follikel, Hypophyse, Dienoestroldiacetat, a-Tocopherol, Ferr. Picrin D 2, Seren, serrul., Cucurbita.

WEGENER berichtet über Erfolge, die eine alleinige Androsterontherapie überträfen.

Testifortan

Hierbei handelt es sich um einen flüssigen Extrakt aus Testes, Papaverin hydrochl., Yohimbin hydrochlor.

Testigarant und Testigarant-Forte

Dies sind Organextrakte aus 85% Testes und je 5% aus Prostata, Ovar und Nebennierenrinde.

UNTERSUCHUNGSMETHODEN ZUR OBJEKTIVIERUNG DES THERAPEUTISCHEN EFFEKTES EINES MEDIKAMENTS

Vor Einleitung einer medikamentösen Behandlung ist die Erhebung eines genauen urologischen Ausgangsbefundes zwecks späterer Objektivierung des Behandlungserfolges erforderlich. Folgende Daten müssen erhoben werden:

1. Anamnese,
2. rektaler Tastbefund und Größe, Konsistenz, Abgrenzbarkeit, Seitengleichheit und Schmerzhaftigkeit müssen geprüft und exakt aufgezeichnet werden,
3. Bestimmung des Restharns,
4. Bestimmung der Serumphosphatasen,
5. Bestimmung der harnpflichtigen Substanzen im Serum (Kreatinin, Harnstoff-N),
6. Urogramm,
7. Urethrocystoskopie mit Messung des Blasencolliculusabstandes,
8. Urinstatus,
9. Uroflowmetrie.

Klinisch besondere Bedeutung kommt der Uroflowmetrie zu. Es handelt sich hierbei um eine Messung und Aufzeichnung des Harnstrahls in der Zeiteinheit. Die gemessene Urinströmungsgeschwindigkeit läßt sich graphisch darstellen, wobei sich in Fällen von myogenen und neurogenen Blasenentleerungsstörungen

aufschlußreiche Kurven ergeben. Diese Methode erlaubt eine Objektivierung der Resultate einer konservativen oder chirurgischen Behandlung von Harnwegsobstruktionen.

Für diese Untersuchung sind einfache und komplizierte Geräte entwickelt worden. Letztere erlauben eine Simultanaufzeichnung der verschiedenen Parameter, ohne daß eine zweite Person bei der Miktion anwesend sein muß. Dadurch wird das psychische Moment ausgeschaltet, der Patient fühlt sich unbeobachtet und man erhält objektivere Ergebnisse.

Wir verwenden ein einfaches Uroflowmeter. Es besteht aus einem Trichter, der luftdicht in eine Flasche eingesetzt ist. Der Trichter endet unter dem Flüssigkeitsspiegel einer definierten Wassermenge, die vor jeder Messung in das Gerät eingefüllt wird. Die in der Flasche eingeschlossene, über dem Flüssigkeitsspiegel befindliche Luftmenge wird mit einer Schlauchverbindung an einem der geeichten Strömungsmesser angeschlossen. Die über den Trichter einfließende Urinmenge verdrängt ein gleichgroßes Luftvolumen, das durch den Strömungsmesser geleitet wird. Gemessen werden folgende Parameter:

1. die Urinmenge,
2. die Miktionszeit (mit der Stoppuhr),

3. das maximale Sekundenvolumen (ablesbar am Strömungsmesser),
4. Berechnung des durchschnittlichen Sekundenvolumens aus Urinmenge und Miktionszeit.

Das durchschnittliche Sekundenvolumen kann auch durch den Patienten selbst mit Hilfe einer Stoppuhr und eines Meßzylinders berechnet werden. Der Normalwert bei gesunden Personen liegt über 20 ml/sec. Niedrigere Werte sind pathologisch.

Sphinkterdruckmessung und Urethra-Widerstandsmessungen

Die Urethrawiderstandmessungen sind für die Diagnostik der neurogenen Blasenentleerungsstörungen unentbehrlich geworden, können aber auch bei Prostata-Adenom-Patienten wichtige diagnostische und therapeutische Hinweise geben. Die Einschwemmdruckmessung ist klinisch zur präoperativen Diagnostik und zur postoperativen Kontrolle eine besonders brauchbare Methode. Folgende Geräte werden benötigt:

1. ein Elektromanometer,
2. ein Perfusor (Firma Braun, Melsungen), der eine pro Zeiteinheit definierte Flüssigkeitsmenge perfundiert,
3. ein Druckrezeptor (z.B. Druckwandler Statham P 23 Db Siemens).

Methodik

Nach Anlegen einer Penisklemme nach STILLE wird über den Perfusor kontinuierlich 50 ml Kochsalz in 5 Minuten eingeschwemmt. Die Druckmessung erfolgt über einen Druckrezeptor und das Sirekust-Gerät der Firma Siemens, das eine Ausschaltung des systembedingten Druckes ermöglicht. Das Elektromanometer wird mit dem Meßbereichschalter auf eine bestimmte Empfindlichkeit eingestellt, wobei wir bei den Harnröhrenwiderstandsmessungen meistens den Bereich von 100 mm Hg wählen. Durch die Taste "Balance" wird vor der Messung ein automatischer Nullabgleich durchgeführt. Durch Drücken der Eichtaste wird eine Eichmarkierung geschrieben, die den eingestellten Meßbereich anzeigt. Am Perfusor läßt sich die Einflußgeschwindigkeit einstellen. Der Druckwandler wird auf Blasenniveau eingestellt.

Bei einem Perfusionsdurchfluß von 10 ml/min reichen etwa 20-30 ml aus, um den Widerstand des Sphinkter externus vesicae zu überwinden. Nach Überwindung des Sphinkters bleibt der Druck konstant, da dieser unter dem ständigen Durchfluß eröffnet bleibt und der Druck des Sphinkter internus niedriger ist. Bei normalen Verhältnissen wird ein Druck bis etwa 60 mm Hg gemessen. Prostata-Adenomträger erreichen häufig Werte bis über 100 mm Hg.

PRÜFUNG EINES MEDIKAMENTS AUF PFLANZLICHER BASIS

(Tadenon)

Tadenon ist ein Extrakt, der aus der Rinde des Pygeum africanum gewonnen wird. Die chemische Analyse der Substanz zeigte mehrere Fraktionen mit verschiedener pharmakologischer Aktivität und außerdem 20% Tanine. Es soll eine vermehrte Tonisierung der Blase bewirken und zur Kongestionsabnahme führen.

18 Patienten wurden in die klinische Prüfung des Präparates einbezogen. Bei 12 Patienten konnte aufgrund regelmäßiger klinischer Verlaufskontrollen die Wirkung des Präparates beurteilt werden, in 6 Fällen war wegen unregelmäßiger Einnahme des Medikamentes beziehungsweise wegen Nichteinhalten der Nachuntersuchungstermine keine exakte Beurteilung der Befundänderung unter der Behandlung möglich. Die Dosierung betrug 3 x 1 Kapsel täglich. Die Behandlungsdauer lag bei einem durchschnittlichen Zeitraum von 6 Wochen.

Zur Unterscheidung des Schweregrades der Erkrankung bei Prostata-Adenompatienten wurde die übliche Klassifizierung mit einer Unterteilung in 3 Verlaufsstadien zugrunde gelegt:

Stadium I: Kleines Prostata-Adenom ohne Restharnbildung.

Stadium II: Mittelgroßes Prostata-Adenom mit Restharnmengen unter 100 ml.

Stadium III: Großes Prostata-Adenom mit Restharnmengen über 100 ml.

Die Häufigkeitsverteilung der einzelnen Verlaufsstadien war wie folgt:

Stadium I: 3 Patienten,

Stadium II: 5 Patienten,

Stadium III: 4 Patienten.

Für die Beurteilung des Behandlungsergebnisses haben wir nach objektiven und subjektiven Kriterien eingeteilt.

Subjektive Kriterien

1. Bei 9 Patienten hat sich die Miktionsfrequenz insbesondere die Nykturie gebessert.
2. Das Nachträufeln hat sich in 4 Fällen gebessert, in einem Fall verschlechtert.
3. 7 Patienten gaben eine subjektive Besserung des Harnstrahls an.
4. Die dysurischen Beschwerden besserten sich bei 11 Fällen.

Objektive Kriterien

1. Der Restharn wurde bei 5 der Patienten nach der Behandlung geringer gefunden.
2. Der Uroflow hat sich bei keinem gebessert.
3. Die Prostatagröße (objektiviert durch den rektalen Tastbefund und die Urethrocystoskopie) hat nur in 2 Fällen etwas abgenommen. (Kongestionsabnahme ?)

Während sich die subjektiven Beschwerden teilweise besserten, war bei den objektiven Befunden keine oder nur eine fragliche Veränderung an der Vorsteherdrüse festzustellen.

T a b e l l e 1

	Zahl der Patienten	subjektive Kriterien									objektive Kriterien								
		Miktions-frequenz			Nachträufeln			Harnstrahl			Uroflow			Restharn			Dysurie		
		g	u	v	g	u	v	g	u	v	g	u	v	g	u	v	g	u	v
Stadium I	3	3	0	0	0	0	0	2	1	0	0	3	0	0	0	0	3	0	0
Stadium II	5	4	1	0	3	2	0	3	2	0	0	5	0	3	2	0	4	1	0
Stadium III	4	2	0	1	1	2	1	2	2	0	0	3	1	2	1	1	4	0	0
		9	1	1	4	4	1	7	5	0	0	11	1	5	3	1	11	1	0

g = gebessert
u = unverändert
v = verschlechtert

KLINISCHE PRÜFUNG EINES PRÄPARATES AUF HORMONELLER BASIS (Fu 15)

Eine Kapsel Fu 15 beinhaltet 0,12 mg konjugierte Östrogene (Esterified Estrogen U.S.P. XVII), 3,0 mg Proviron (Mesterolon) und 1,0 mg Azonidspiro als Spasmolytikum. Die Wirkung des Präparates wurde bei 38 Patienten geprüft. Bei 32 konnte aufgrund regelmäßiger klinischer Verlaufskontrollen die Wirkung beurteilt werden.

Die Dosierung betrug 3 x 1 Kapsel täglich über eine Behandlungsdauer von 6 Wochen, maximal 12 Wochen. Die Patienten wurden in 3 Verlaufsstadien unterteilt (Stadium I, II, III).

Die Häufigkeitsverteilung der einzelnen Verlaufsstadien war wie folgt:

Stadium I: 17 Patienten,
Stadium II: 6 Patienten,
Stadium III: 9 Patienten.

Das Behandlungsergebnis im einzelnen geht aus der Tabelle hervor. Von den subjektiven Kriterien wurde die Miktionsfrequenz in 21 der Fälle gebessert, das Nachträufeln bei 18 Patienten, der Harnstrahl bei 19 und die Potenz bei 15 Patienten als gebessert empfunden.

Als objektive Kriterien wurden die Uroflowmetrie, die Restharnmessung, die rektale digitale Untersuchung

sowie die Harnröhrenwiderstandsmessung (Sphinkterdruckmessung) herangezogen. Zusätzlich wurden Infektkontrollen im Urin und eine Urethrocystoskopie durchgeführt. Vom Patientengut konnten 18 die Blase nicht restharnfrei entleeren. Nach der Behandlung konnte man einen geringeren beziehungsweise keinen Restharn bei 6 Patienten nachweisen. Bei 9 Personen blieb diese Menge unverändert und bei 3 nahm sie sogar zu.

Bei 14 Patienten besserte sich der Uroflow beziehungsweise wurde erst nach der Behandlung meßbar. Bei 16 der Fälle blieb er unverändert und 2-mal trat eine Verschlechterung ein. Bei der rektalen und urethrocystoskopischen Untersuchung konnte man eine Besserung in 8 Fällen beobachten, bei 23 einen unveränderten oder verschlechterten Befund.

Auffallend ist, daß bei der Sphinkterdruckmessung nur 1-mal eine deutliche Besserung eintrat, bei 31 Personen blieben die Befunde unverändert. Die Verträglichkeit des Präparates war gut, es wurden keine Nebenwirkungen beobachtet.

Tabelle 2

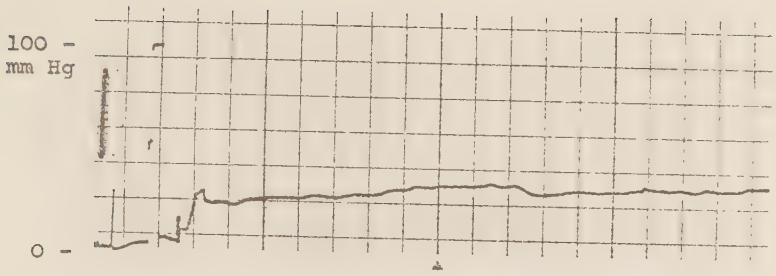
		Zahl der Patienten	Miktionsfrequenz			Nachträufeln			Harnstrahl			Potenz			Uroflow			Restharn			rektal			Druckmessung		
			1	2	1	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3
Stadium	I	17	11	4	2	13	4	0	13	3	1	9	8	0	9	7	1	3	0	0	5	12	0	0	17	0
Stadium	II	6	5	1	0	4	1	1	4	1	1	3	2	1	5	0	1	2	3	1	1	4	1	1	5	0
Stadium	III	9	5	4	0	1	8	0	2	2	5	3	5	1	0	9	0	1	6	2	2	7	0	0	9	0
		32	21	9	2	18	13	1	19	6	7	15	15	2	14	16	2	6	9	3	8	23	1	1	31	0

1 = gebessert
2 = unverändert
3 = verschlechtert

Harnröhrendruckmessungen wurden bei den 32 Patienten dieser Patientengruppe vor und nach der Behandlung durchgeführt. Zusätzlich wurde der Harnröhrenwiderstand bei 20 Personen ohne pathologischen Prostatabefund gemessen. Nach dieser Untersuchungsserie bewegten sich nach unseren Befunden die Normwerte zwischen 20 und 60 mm Hg. Darüber hinaus erzielte Druckwerte können als pathologisch bezeichnet werden. Bei denselben Patienten können die Werte bis zu 20 mm Hg schwanken. Bei unserem Patientengut wurde nur einmal nach der Behandlung eine deutliche Besserung des Befundes festgestellt.

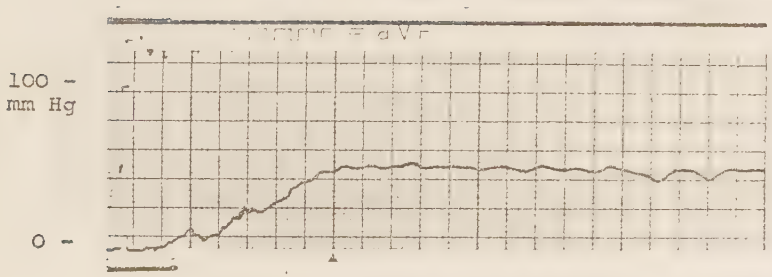
Die Abbildungen zeigen eine repräsentative Serie von Druckmessungen bei normalen Personen sowie eine Reihe von Messungen bei Prostata-Adenom-Patienten vor und nach der Behandlung.

Eine Korrelation der Druckhöhe mit der Prostatagröße bestand nicht immer.



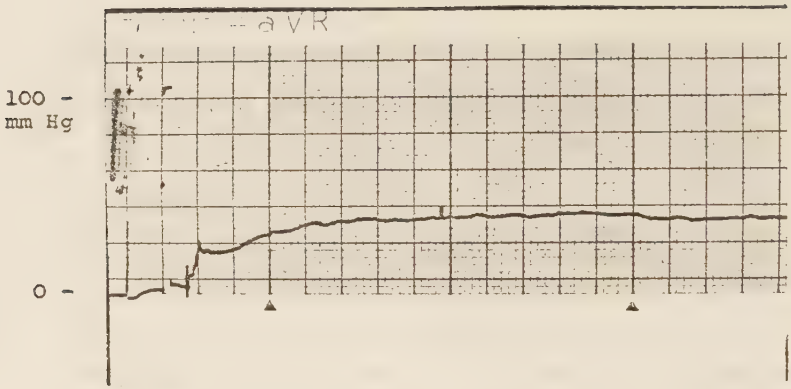
Papiergeschwindigkeit 25 mm/min

Abb. 1: P. K. 25-jähriger Mann. Normalbefund.



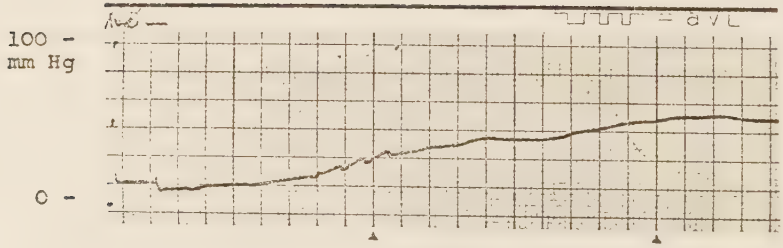
25 mm/min

Abb. 2: R. A. 30-jähriger Mann. Normalbefund.



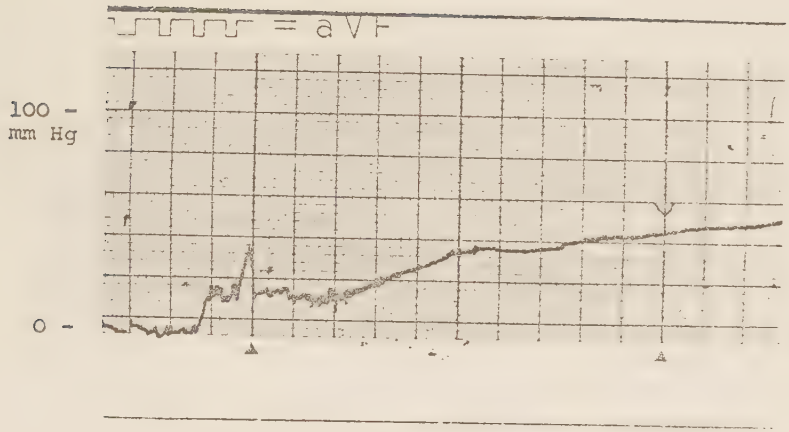
25 mm/min

Abb. 3: G. B. 17-jähriger Mann. Normalbefund.



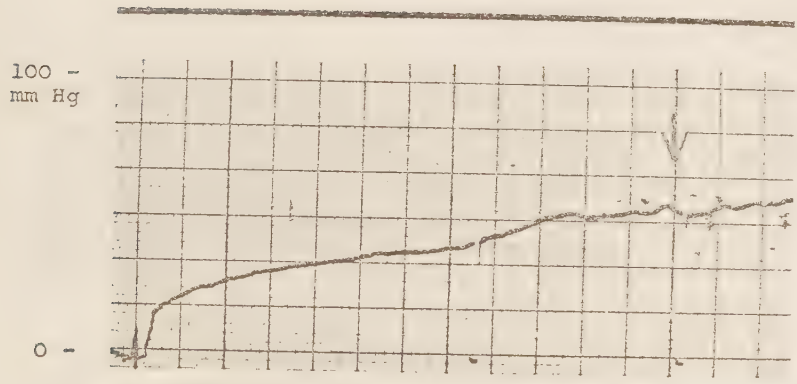
25 mm/min

Abb. 4: H. L. 31-jähriger Mann. Normalbefund.



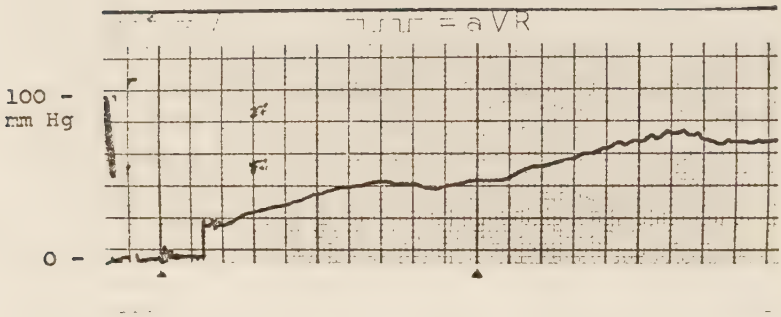
25 mm/min

Abb. 5: H. A. 20 Jahre alt. Normalbefund.



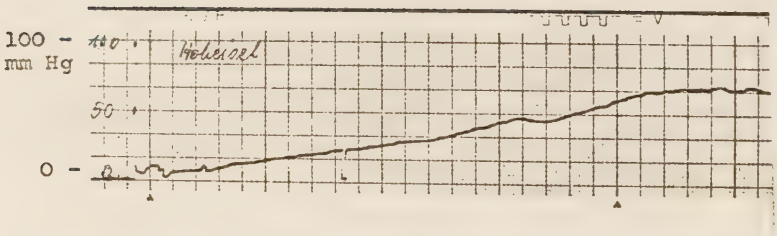
25 mm/min

Abb. 6: S. A. 39 Jahre alt. Prostata o.B.



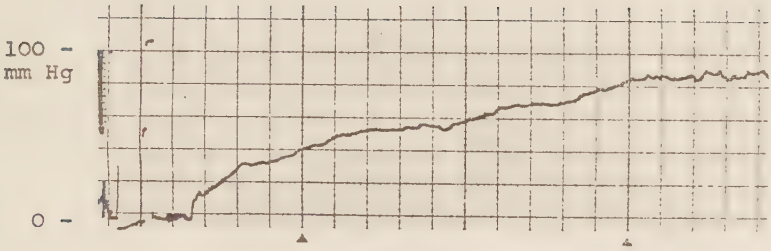
25 mm/min

Abb. 7: W.H. 40 Jahre. Prostata-Adenom, kein Restharn. Uroflow 17 ml/sec.



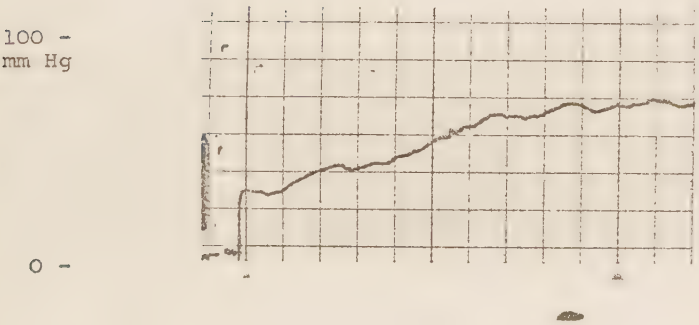
25 mm/min

Abb. 8: Patient W.H. nach Behandlung (6 Wochen Fu 15 3x1 Tabl. täglich). Uroflow 22 ml/sec.



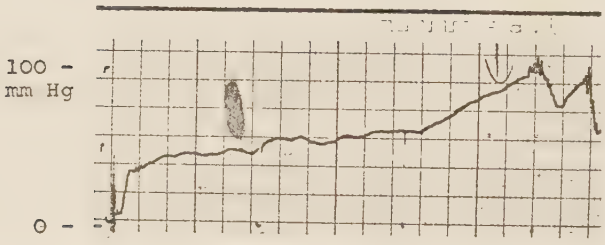
25 mm/min

Abb. 9: A.H. Prostata-Adenom. HL = 3,6 cm. Restharn 80 ml vor der Behandlung. Uroflow unter 20 ml/sec.



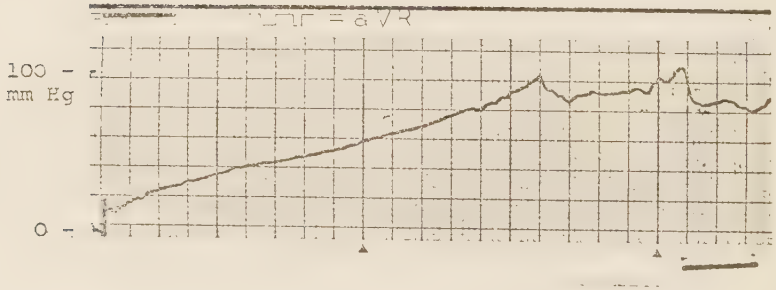
25 mm/min

Abb. 10: A. H. nach der Behandlung (3 Wochen 3x1 Tablette Fu 15 täglich). Restharn 30 ml. Uroflow unter 20 ml/sec.



25 mm/min

Abb. 11: R. P. Prostata-Adenom. HL = 3,0 cm, über 100 ml Restharn, Uroflow nicht meßbar.

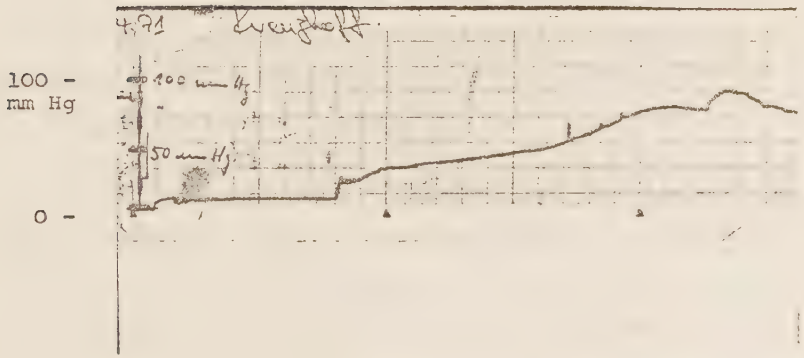


25 mm/min

Abb. 12: R. P. nach der Behandlung (8 Wochen 3x1 Tablette Fu 15 täglich), 30 ml Restharn, Uroflow 20 ml/sec.

25 mm/min

Abb. 13: K. W. PA. HL = 2,5 cm, Pollakisurie, kein Restharn.



25 mm/min

Abb. 14: K. W. nach Behandlung (6 Wochen Fu 15 3x1 Tablette täglich), Miktionsfrequenz gebessert.

DISKUSSION

Aufgrund der längeren Lebenserwartung hat die Zahl der sogenannten "Prostatiker" in den letzten Jahrzehnten stark zugenommen. Die Problematik der Adenombehandlung hat die Medizin, besonders um und nach der Jahrhundertwende, stark beschäftigt.

Dabei wurde wechselseitig eine konservative oder operative Behandlung befürwortet. So berichtete zum Beispiel OELSNER über langjährige Remissionen durch alleinige Katheterbehandlung.

ABEL, LAZARUS, HALPERIN und GRÜNTHAL verfochten eine Röntgentherapie des Prostata-Adenoms. FRISCH und HÖLDER führten die sogenannte Sexualoperation durch, die in einer Durchtrennung der Samenstränge bestand. Diese Methode konnte sich aber nicht durchsetzen, die Publikationen darüber nahmen bereits um 1910 ab. Sir H. THOMSON erwähnt im Jahre 1889 die Sprengung des Prostataringes, GÖTZ publizierte 1957 seine Erfahrungen über die Prostatadilatation. Die Unterbindung beider Arteriae iliacae internae empfahl 1883 BIER.

Die Ära der Hormontherapie begann vor dem zweiten Weltkrieg. LIPPROS teilte 1938 seine Behandlungsergebnisse mit männlichem Keimdrüsenhormon mit. Über die Östrogentherapie wurde erstmals 1940 berichtet.

Die Fortschritte der Operationstechnik, besonders der transurethralen Verfahren mit Entwicklung leistungs-

fähiger Resektoskope, die Spezialisierung der Medizin mit Entwicklung der Anaesthesiologie, führte zu einer Ausweitung der Operationsindikation auch bei sehr alten Patienten.

Trotz dieser Entwicklung hat die konservative Therapie ihren Platz behauptet.

Eine konservative Adenombehandlung kann mit Östrogenen, Androgenen, Gestagenen, entsprechenden Kombinationspräparaten sowie Pflanzen- und Organextrakten durchgeführt werden. Außerdem finden Atropin-Belladona-Präparate, durchblutungsfördernde und spasmolytische Medikamente Anwendung. Der Erfolg einer solchen Behandlung ist durch viele Publikationen belegt. Dabei kommt wie schon betont, der klinischen Stadieneinteilung der Adenomerkrankung Bedeutung zu. PRÄTORIUS und mit ihm viele andere Autoren sind der Meinung, daß eine konservative Behandlung im Stadium I der Adenomerkrankung gute Ergebnisse erwarten läßt.

Wenn man davon ausgeht, daß bei einer konservativen Therapie eine meßbare Größenverminderung eines 1-mal bestehenden Adenoms auf die Dauer nicht zu erzielen ist, muß man zu solchen Präparaten greifen, bei denen die geringsten Nebenwirkungen zu erwarten sind. Da bei Östrogenen mit einer Potenzminderung zu rechnen ist und wenn man berücksichtigt, daß die Zahl der Männer in diesem Alter die sexuell aktiv sind, relativ hoch ist, dann sollte man von diesen Präparaten in höherer Dosierung im Gegen-

satz zum Prostata-Carcinom absehen. Zusätzlich können als Nebenwirkungen bei den Östrogenen eine Kreislauf- und Herzbelastung sowie eine Thromboseneigung auftreten. Auch durch Androgene ist keine Rückbildung eines bereits vorhandenen Adenoms zu erzielen. Eine frühzeitige Substitution des Testosteron-Defizits kann aber die Entwicklung des Adenoms zeitlich verzögern beziehungsweise bremsen (KLOSTERHALFEN).

Wegen der möglichen Aktivierung eines klinisch okkulten Prostata-Carcinoms sind kleine Dosierungen und häufige rektale Kontrollen notwendig.

Zur konservativen Therapie des Prostata-Adenoms kommen eher Pflanzenextrakte, eventuell mit einem geringen Androgen- und Östrogenzusatz, in Frage.

Eine Objektivierung der Therapieerfolge mit Hilfe reproduzierbarer und exakter Meßdaten wurde nur selten oder unvollständig durchgeführt.

In dieser Arbeit wurde versucht, die für eine konservative Behandlung zur Verfügung stehenden Medikamente zusammenzustellen und Untersuchungsmethoden zu schildern, die als objektive Kriterien geeignet sind.

Am Beginn jeder Behandlung steht die Diagnose. Bezogen auf das Prostata-Adenom heißt das, daß zur Einleitung einer konservativen Behandlung ein genauer urologischer Befund vorliegen muß. Unter anderem gibt er Auskunft darüber, in welchem Stadium der Adenomerkrankung sich

der Patient befindet. Die subjektiven Daten des Patienten werden durch objektive Kriterien ergänzt.

Man weiß, daß zum Beispiel die Angabe über Beschwerdefreiheit auch durch Placebopräparate zu erreichen ist. Man wird aber kaum von einem Placeboeffekt sprechen können, wenn die Uroflowmetrie eine deutliche Besserung zeigt, oder sich direkt eine verkleinernde Wirkung am Adenom feststellen läßt.

Wir haben 12 Patienten mit einem Pflanzenextrakt und 32 Patienten mit einem Hormonpräparat behandelt. Das Hormonpräparat bestand pro Tablette aus konjugierten Östrogenen (0,12 mg), Proviron (3,0 mg) und einem Spasmolytikum Azonidspiro (1,0 mg). Das Pflanzenpräparat bestand aus Extrakt aus der Rinde des Pygeum africanum mit 20% Tanine.

Als objektive Kriterien wurden der rektale Tastbefund, die Bestimmung des Restharns, die Uroflowmetrie, die Urethrocystoskopie und zusätzlich bei der zweiten Patientengruppe eine Sphinkterdruckmessung herangezogen. Diese Sphinkterdruckmessungen wurden vor und nach der Behandlung sowie bei 20 gesunden Kontrollpersonen durchgeführt.

Unsere Untersuchungen erlauben den Schluß, daß es infolge der konservativen Behandlung
1. zu einer Remission der begleitenden Kongestion und
2. zu einer Steigerung des Blasentonus kommt.

Dagegen ließ sich eine Verkleinerung des Adenoms nicht feststellen. Es war aber auch keine Vergrößerung des Adenoms unter dieser Behandlung nachweisbar, so daß die Frage offen bleiben muß, ob die durchgeführte konservative Therapie eine weitere Größenzunahme verhinderte. Zudem sei betont, daß es nicht möglich ist, geringe Größenveränderungen bei langfristigeren Kontrollen des rektalen Prostatabefundes sicher zu differenzieren. Das Hormonpräparat war dem Pflanzenextrakt an Wirkung deutlich überlegen.

Beim Fu 15 konnte man in 14 von 32 Fällen eine Uroflowbesserung beobachten, was in keinem der Fälle, die mit dem reinen Pflanzenpräparat behandelt wurden, zustande kam.

Die Indikation für eine konservative Behandlung erscheint uns im Stadium I bis II mit nur mäßigen subjektiven Beschwerden sowie bei jenen Patienten gegeben, bei denen ein operativer Eingriff zu risikoreich erscheint.

LITERATUR

1. ALKEN, C.E., BRESSEL, M.: Konservative und operative Therapie des Prostata-Adenoms.
Alm.ärztl. Fortb. 179 (1967).

2. ALKEN, C.E.: Leitfaden der Urologie.
Georg Thieme, Stuttgart 1955.

3. ALKEN, C.E.: Verh. Dtsch. Ges. Urol. Kongreß
Hamburg 1955.

4. ALLEMANN, : Schweiz. med. Wschr. 78, 778 (1948).

5. ALLERT, M.L., BRESSEL, M,, SÖKELAND, J.: Die Entleerung der Harnblase Querschnittsgelähmter durch elektrische Reizung.
Dtsch. med. Wschr. Nr. 50, 2259 (1965).

6. ALLERT, M.L., BÜSCHER, H.K.: Zur Diagnose und Therapie der akuten und chronischen Harnverhaltung bei Erkrankungen des Nervensystems.
Dtsch. Z. Nervenheilk. 186, 395 (1964).

7. ALWALL, N.: On renal failure complicating surgical disease.
Acta chir.scand. 108/95 (1954).

8. ANTWEILER, H., LAUTERBACH, F., LEHMANN, H. D., UEBEL, H., VOGEL, G.:
Arzneimittel-Forsch. 16, 1581 (1966).

9. ARDUINI, M.: Zur internen Behandlung der Prostata-Hypertrophie.
Urologia 26, 275 (1959).

10. BAKER, R.: Studies on cancer prevention in Urology.
Ann. Surg. 137, 29 (1953).

11. BAUER, K.: Diagnose und Therapie der Kongestions-Prostatitis.
Der Landarzt 28, 913 (1958).

12. BAUER, K.: Die chronisch-unspezifische Adnexitis des Mannes und ihre derzeitige Behandlung.
Die Medizinische Nr. 50, 1863 (1957).

13. BAUER, K.: Die kombinierte Behandlung der Prostatahypertrophie mit beiden Geschlechtshormonen oder Keimdrüsenextrakten.
Dtsch. med. Wschr. 1456 (1951).

14. BAUER, K.: Klinische Erfahrungen und zystomanometrische Untersuchungen mit einem Prostataextrakt bei der sogenannten Prostatahypertrophie.
Fortschr. Med. Nr. 20 (1964).

15. BAUER, K.M.: Z. Urol. 44, 752 (1951)

16. BAUMANN, W.: Beitrag zur konservativen Behandlung der Prostatahypertrophie. Schweiz. med. Wschr. 37, 1o29, 786 (1956).

17. BERTHOLD, H., PFLEGER, R., SCHULZ, W.: Arzneimittel-Forsch. 17, 714 (1967).

18. BIRKE, G., FRANKSON, C., PLANTIN, L.O.: Estrogen therapy in carcinoma of the Prostata. Acta chir. scand. 109 (1955).

19. BLUM, V., RUBRITIUS, H.: Handbuch der Urologie, Springer, Berlin 1928.

20. BLUMENSAAT, C.: Die entzündlichen Erkrankungen der Prostata. Enke Verlag, Stuttgart 1961.

21. BOEMINGHAUS, H.: Dtsch. med. Wschr. 76, 13, 404 (1951).

22. BOEMINGHAUS, H.: Urologie, 2. Aufl. Banaschewski 1954.

23. BOSHAMER, K.: Lehrbuch der Urologie.
5. Aufl., Fischer, Stuttgart 1953.

24. BOSHAMER, K.: Z. Urol. chir. 45, 16 (1940).

25. BOSHAMER, K.: Die Behandlung des Blasenhalsadenoms und Prostata-Carcinoms.
Z. Urol. 43 (1950).

26. BRESSEL, M.: Uroflowmetrie in Klinik und Praxis.
Urologe 6, 253 (1965).

27. BROSIG, W., VOIGT, E.: Über die Wirkung androgener und östrogener Substanzen auf den Blasentonus bei Prostatikern.
Langenbecks Arch. klin. Chir. 265 (1950).

28. CANTOR, A.J.: Hemorrhoidal-prostatic-impotence-Syndrome.
N.V. St. J. med. 46 (1946).

29. CHWALLA, R.: Ein Beitrag zum Problem Hormone und Blastomwachstum und zur Entstehung der Prostatahypertrophie.
Wien. med. Wschr. 99, 563, 589 (1949).

30. CHWALLA, R.: Handbuch der Urologie VIII, 518 (1962).

31. CHWALLA, R.: Urol. Endokrinologie, Springer, Wien 1951.

32. CIEPIELOWSKIE, J., KUBLI, F.: Zweijährige Erfahrungen mit dem Prostataextrakt "Raveron" in der Behandlung der Prostatahypertrophie und Harninkontinenz. Urol. int. (Basel) 5 (1957).

33. CLARK: zit. nach WILDBOLZ: Prostatectomia precore. Edition: di Urologia, Treviso 1958.

34. COMINELLI, E., COPPOLA, R.: Histologische Untersuchungen zur medikamentösen Therapie des Prostata-Adenoms. Minerva Urologicia 15, 177 (1964).

35. CRAIG, C.: A further note on the possibility of inducing atrophy of the hypertropy prostate gland by cutting its blood supply. Med. J. Aust. 43 (1956).

36. DAVID, A., MA, J.: J. Reprod. Fertil. 5, 331 (1963).

37. DAY, R.V.: Male sex hormone theraphy. J. Urol. (Baltimore) 41, 210 (1939).

38. DEISTING, W.: Transurethral dilatation of the prostate. Uril. int. (Basel) 2/3 (1956).

39. DEPOSTAT: Mitteilung der Schering AG, Berlin.

40. DESBERG, J.: Alternierende Östrogenbehandlung bei forgeschrittenem Prostata-Carcinom. J. Urol. (Baltimore) 83, 463 (1960).

41. DORFMANN, R.I., SHIPLEY, R.A.: Androgens, New York, John Wiley und Sons, 340, 342 (1956).

42. DRUCKREY, H.: Experimentelle Grundlagen der Chemotherapie des Krebses. Dtsch.med. Wschr. 77 (1952).

43. EDWARDS, L., THOMAS, D.: A simplified System for urodynamic observations. Brit. J. Urol. 43, 226 (1971).

44. EYRICK, T., MANY, M., WISE jr. H.W.: Analysis of urethral resistance: A clinically applicable method for evaluation of urethral dynamics. Invest. Urol. 6, 443 (1969).

45. FEIBER, W.: Weitere Erfahrungen mit Prostagutt bei der Behandlung der chronischen Prostatitis im Heilbad für Erkrankungen der Harnorgane. Dtsch. Journal 15, 527 (1968).

46. FEIBER, W.: Therapie der chronischen Prostatitis im Heilbad für Erkrankungen der Harnorgane. Dtsch. med. Journal H.G. 152 (1963).

47. FEINBLATT, H.M., GANT, J.C.: Palliative treatment of benign prostatic hypertrophy. J. Maine med. Ass. 49 (1958).

48. FICARRA, B.J., MARSHALL, W.: Acute benign prostatic hypertrophy, treated with a new microcirculatory, Constrictor. Brit. J. clin. Pract. 12, 646 (1958).

49. FRICK, : Mitteilung in der Sitzung der Österr. Ges. Urol., Januar 1970.

50. FUKASHIMA, D.K., BRADLOW, H.L., DOBRINER, K., GALLAGHER, T.F.: The fate of testosterone infused intravenously in man. J. biol. Chem. 206, 863 (1954).

51. GEISSENDÖRFER, R.: Prostata. Geschlechts-Hormone. Barth, Leipzig 1940.

52. GELLER, J., MA: J.A.M.A. 193, 121 (1965).

53. GIL VERNET, S.: Abortivbehandlung der Prostatahypertrophie. Z. Urol. 45 (1952).

54. GLASS, S.J.: The rationale of treating benign prostatic hypertrophy with combinations of testosterone and estrogen.
J. amer. Ger. Soc. 4, 358 (1956).

55. GÖTZ, H.: Erfahrungen mit der Prostatadilatation.
Verh. Dtsch. Ges. Urol. Wien 1957, 340
Leipzig, Georg Thieme 1958.

56. GOSTIMIROWICZ: Wien Urol. Ges. 1943, Z. Urol. 38, 143 (1944).

57. HARTUNG, G., MASSIER, J.: Die Behandlung der spastischen Komponente bei Prostata- und Blasenerkrankungen mit Spasmo-Uregnin.
Die med. Welt Nr 19, 1262 (1968).

58. HASCHE-KLÜNDER, R.: Prostatahypertrophiebehandlung nach Deisting.
Nordrhein-Westf. Ges. Urol. 27, 5 (1960,
Ref. 2 Urol. 54, 165 (1961).

59. HERZ, W.: Die unspezifische Prostatitis. Eine Crux medicorum in der täglichen Praxis.
Aus unserer Arbeit, Mitt. aus Forsch. und Praxis Heft 3 (1959).

60. HEUSSER, H.: Le metabolisme de l'eau et des electrolytes en cour de l'hypertrophie prostatique.
Urol. int. (Basel) 3 (1956).

61. HOFSTETTER, A., EISENBERGER, F.: Behandlung von Erkrankungen der unteren Harnwege und der männlichen Adnexe.
Münch. med. Wschr. Nr. 10, 619 (1968).

62. HUBMANN & E., OPELT, B.: Diagnostik und Behandlung von Prostataerkrankungen.
Medizin heute Heft 1212, 361 (1968).

63. JORES, A., NOWAKOWSKI, H.: Praktische Endokrinologie.
Georg Thieme, Stuttgart 1964.

64. KAISER, R.: Prostatahypertrophie.
Pro Medico Heft 10, 628 (1963).

65. KAISER, R.: Raveron in der Behandlung der Prostatahypertrophie.
Med. Welt Nr. 11, 592 (1963).

66. KARKUN, J.N.: A.B.kar. India J. Exp. Biol. 3, 213 (1965).

67. KAUFMANN, J.J., GOODWIN, W.E.: Hormonal managment of the benign obstructing prostate: use of combined androgen-estrogen therapy.
J. Urol. (Baltimore) 81, 165 (1959).

68. KLOSTERHALFEN, H.: Dtsch. med. Wschr. 91, 47, 2138 (1966).

69. KLOSTERHALFEN, H.: Neue Gesichtspunkte der Therapie von benignen und malignen Neoplasien der Prostata.
Symp. Dtsch. Ges. Endokrin. 17, 157 (1971), Springer-Verlag.

70. KNAPP, K.: Zur Behandlung der Prostatahypertrophie.
Hippokrates Heft 2, 60 (1954).

71. KÖHRER, F.: 5 Jahre Erfahrung mit Prostagutt.
Der Prakt. Arzt Nr. 279, 891 (1970).

72. KUNSTMANN, H., LOHMÜLLER, W.: Behandlung gutartiger und bösartiger Prostatatumoren mit Östrogen.
Z. Urol. 45 (1952).

73. KUNZ, A.: Erfahrungen mit Raveron in der Behandlung der Prostatahypertrophie und der chronischen Prostatitis.
Wien. klin. Wschr. 69, 124 (1957).

74. KUSCHINSKY, G., LÜLLMANN, H.: Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie.
198 (1964).

75. LEBACH, P.E., NORDENTOFT, E.L.: Acta obstetr. gynec. Scand. X LVI, 9 (1967).

76. LIPPROS, O.: Ergebnisse der Behandlung mit männlichen Keimdrüsenhormonen.
Münch. med. Wschr. 1668 (1938).

77. LOWER, W.E.: Endocrine influence in the production of prostatic hypertrophy.
Amer. J. Surg. 20, 230 (1933).

78. MAKRIGIANNIS, D.: Zur Behandlung nervöser Dysregulationen und entzündlicher Erkarnkungen des unteren Harntraktes mit Spasmo-Urgenin.
Med. Klinik Nr. 18, 892 (1970).

79. MAY, P., GASTEYER, K.H.: Untersuchungen über Harnblasenentleerungsstörungen nach abdomino-sacraler Rektumexstirpation.

80. MOLNAR, J.: Prostataextrakt bei Anfangsstadien der Prostata-Hypertrophie.
Der Urologe 6, 362 (1970).

81. MOLNAR, S.: Erkrankungen der männlichen Adnexe.
Ärztl. Praxis Nr. 78, 3500 (1968).

82. OTTO, W.: Über die medikamentöse Behandlung der Harninkontinenz und Harnretention mit besonderer Berücksichtigung der Prostatahypertrophie.
Praxis Nr. 3, 49 (1957).

83. PLANZ, C., ORESTANO, F.: Klinik und Therapie der Prostatahypertrophie.
Wien. med. Wschr. Nr. 40, 668 (1969).

84. REICHELT, H.: Gestagene. Eine wirksame konservative Behandlung der sogenannten Prostatahypertrophie.
Wien. med. Wschr. Bd. 120, Nr. 45, 792 (1970).

85. REISCHAUER, : Virch. Arch. 256, 357 (1925).

86. REMIEN, H.: Hinweise zur Thoival-Therapie in der ärztlichen Praxis.
Der Landarzt, Heft 34, 836 (1956).

87. REUTER, U.H.: Cysto-sphinkterometrische Untersuchungen bei Prostatikern vor und nach Stilbenbehandlung.
Z. Urol. 48, 442 (1955).

88. RICHTER, F.: Phytotherapie der Prostatahypertrophie und unspezifischer Blasenleiden.
Fortschr. Pharmazie Nr. 1, 1 (1964).

89. RITTER, L., BEDACHT, J., ROMMERSBERGER, S.: Zur Pathogenese und Therapie der Prostataerkrankungen.
Aärztl. Praxis 12, 373 (1960).

90. RUSCH, G.: Behandlung von Miktionsbeschwerden. Erfahrungen mit Spasmo-Urgenin.
Schweiz. Rund. f. Med. Nr. 4, 130 (1970).

91. RUSCH, G.: Beitrag zur Behandlung von Reizerscheinungen der Harnblase.
Praxis Nr. 34, 1167 (1967).

92. SACHSE, H.: Benigne und maligne Prostatatumoren und ihre Behandlung.
Physik. Med. Rehabilitation 7, 8 (1966).

93. SCHINDLEL, H.: Inhaltstoffe und Prüfungsmethoden homöopathisch verwendbarer Heilpflanzen.
Editio Cantor, Aulendorf (1955).

94. SCHMID, R.: Die Kastration in der Therapie der Prostatahypertrophie.
Zbl. Chir. 78, 144 (1953).

95. SCHUBERT, E.: Erfahrungen mit Prostatin-Kanold.
Z. Haut- und Geschlechtskrankh. Heft 12 (1960).

96. SCHUBERT, E.: Erfahrungen mit Prostamed.
Berliner Medizin Heft 22 (1960).

97. SCOTT, W.W., WADE, J.W.: J. Urol. (Baltimore) 101, 81 (1969).

98. SCOTT, F., CARDUS, B.D., QUESADA, E.M., RILES, Th.: Uroflowmetry before and after prostatectomy. South. med. J. Urol. 60, 948 (1967).

99. SCUTETY, S.: Pharmakologische Behandlung der Miktionsstörungen bei kongestiven, entzündlichen und "hypertrophischen" Erkrankungen der Prostata. Z. Urol. 54, 219 (1961).

100. SEGAL, S.J., MARBERGER, H., FLOCKS, R.H.: Tissue distribution of stilbestroldiphosphate: concentration in prostatic tissue.
J. Urol. (Baltimore) 81, 474 (1959).

101. SEEGER, P.G.: Die biologische Behandlung der Prostataerkrankungen mit dem rein pflanzlichen Mittel Prostamed.
Heilkunde Heilwege Heft 2 (1953).

102. SELIGER, H.: Erfahrungen über die Verhütung und Behandlung der Prostatahypertrophie.
Privatklinik und Sanatorium Heft 1 (1962).

103. SEMM, K., KÜMPER, H.J.: Die sogenannte Zystitis in der gynäkologischen Praxis.
Fortschr. Med. Nr. 26, 1071 (1969)

104. SMITH, D.: Allgemeine Urologie.
Urban u. Schwarzenberg (1968).

105. SMITH, D.R.: General Urology.
L. med. publ. Los Atlas (Col.) 1966.

106. SPARWASSER, H., LÜCHTRATH, H.: Die transrektale Saugbiopsie der Prostata.
Der Urologe A (1970).

107. STAEHLER, W.: Das männliche Klimakterium.
Die Medizinische Nr. 35, 1099 (1953).

108. STAEHLER, W.: Die Behandlung der sogenannten Prostatahypertrophie des Prostatacarcinoms und der Blasenpapillome mit Keimdrüsenhormonen.
Med. Welt 19 (1950).

109. STANDL, R.: Erfahrungen mit Spasmo-Urgenin bei [illegible] geriatrisch-urologischen Pflegefällen.
Z. Gerontologie, Heft 1, 48 (1969).

110. THERAG, H.: Erfahrungen mit dem neuartigen Urologicum Spasmo-Urgenin.
Z. Allgemeinmedizin, Heft 4, 165 (1969).

111. THOMSON, J.M.: Curreut concept in Control of urinary infections.
J. Mich. med. Soc. 57, 1433 (1958).

112. TÖRNBLOM, : Ulsala Läk. fär Förk. N.F. 48, 1 (1942).

113. ÜBELHÖR, R.: Handbuch der Urologie VIII, 503 (1962.

114. VAHLENSIECK, W.: Die Behandlung von Kongestionen bei urologischen Patienten.
Therapiewoche, Heft 23, 970 (1968).

115. VAHLENSIECK, W.: Miktionsstörungen bei Prostataerkrankungen.
Fortschr. Medizin, Nr. 30, 1183 (1970).

116. VILLINGER, C., CSOMOS, G.: Die medikamentöse Behandlung der Reizblase bei der Frau.
Ärztl. Praxis, Nr. 19, 1257 (1970).

117. WALTHER, H.: Zur konservativen Therapie der beginnenden Prostatahypertrophie in dermatologischer Sicht.
Hippokrates, Heft 12, 384 (1957).

118. WEBER, H.: Die Behandlung der Reizblase mit Prostagutt.
Z. Ther., Heft 3, 165 (1970).

119. WEGENER, A.: Behandlung der gestörten Prostatafunktion und der normalen, vegetativen Ausfallserscheinungen im Klimakterium virile mit Sanoprostal.
Med. Monatsschr., Heft 7, 486 (1951).

120. WIEKMINK, H.G.: Adrenalintherapie prostatischer Beschwerden.
Dtsch. med. Wschr., Nr. 9 (1950).

121. WILDBOLZ, : Helvet. chir. Acta 15, 4 (1948)
Schweiz. med. Wschr. 999 (1951).

122. WLADIKA, R.: Erfahrungen mit Prostagutt bei Prostatahypertrophie.
Aus der Arbeit Mitt. aus Forsch. u. Praxis, Heft 5/6 (1967).

123. WOLF, H., MADSON, P.O.: J. Urol. (Baltimore) 99, 780 (1968).

124. WÜSTEMANN, D.: Klinische Erfahrungen mit dem Uro-Spasmolytikum Spasmo-Urgenin.
Therapiewoche 20, 32, 1549 (1970).

125. WUCHEISTER, J.: Ist die Prostatahypertrophie eine endokrine Krankheit ?
Med. Welt 11, 931 (1937).

LEBENSLAUF

Am 3. Dezember 1940 wurde ich in Athen geboren.
Abitur im Juni 1958.
August bis Ende September 1958 habe ich das Goethe-Institut in Blaubeuren/Ulm, zur Erlernung der deutschen Sprache, besucht.
Im Winter-Semester 1958/59 begann mein Medizinstudium in Freiburg/Br. und endete mit dem Staatsexamen im Juni 1965 an derselben Universität.
Danach zwei Jahre Wehrdienst in Griechenland.
Nach meiner Rückkehr im Januar 1958 Absolvierung der Medizinalassistentenzeit in Radolfzell/Bodensee, Freiburg und Gengenbach/Baden.
Vom 1.5.1969 bis zum 15.8.1970 chirurgische Ausbildung im Clemens-Hospital Münster.
Ab 1.9.1970 urologische Fachausbildung bei den Städtischen Krankenanstalten in Dortmund.
Verheiratet seit Oktober 1965, zwei Kinder.